Aus der Städt. Frauenklinik und Hebammenlehranstalt
Berlin-Neukölln
(Ärtzlicher Direktor: Dr. E. Jung)

Arbeitsgruppe Perinatale Medizin
der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. E. Saling)

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LANGZEITTOKOLYSE MIT PARTUSISTEN® UND ENTWICKLUNGSAUFFÄLLIGKEITEN DER KINDER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gerhard Bauer
aus Offenburg

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0093

Aus der Städt. Frauenklinik und Hebammenlehranstalt
Berlin-Neukölln
(Ärztlicher Direktor: Dr. E. Jung)

Arbeitsgruppe Perinatale Medizin der
Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. E. Saling)

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LANGZEITTOKOLYSE MIT PARTUSISTEN® UND ENTWICKLUNGSAUFFÄLLIGKEITEN DER KINDER

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gerhard Bauer
aus
Offenburg

Referent: Professor Dr. E. Saling

Korreferent: Professor Dr. L. Ballowitz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19. November 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Fragestellung	5
2. Charakterisierung des Medikaments	6
2.1 Pharmakologie	6
2.2 Akute Nebenwirkungen	6
2.3 Chronische Nebenwirkungen bzw. Dauerschäden	7
3. Material und Methode	8
3.1 Auswahlkriterien	8
3.2 Fragebogen	9
4. Ergebnisse	11
4.1 Zahl der Antworten	11
4.2 Auswertungskriterien	11
4.3 Ergebnisse im engeren Sinn	12
4.4 Kasuistik besonders schwerwiegender Einzelfälle	17
5. Diskussion	21
5.1 Kritische Betrachtung von Faktoren, die für eine Entwicklungsstörung der Kinder verantwortlich gemacht werden könnten	21
5.2 Kritische Betrachtung einer Fragebogenerhebung	24
5.3 Probleme in der Auswertung des Fragebogens	25
5.4 Besprechung zu Punkt 1.1.1 der Fragestellung: Zusammenhang zwischen Gesamtmenge des Medikaments und Entwicklungsauffälligkeiten	28
5.5 Besprechung zu Punkt 1.1.2 der Fragestellung: Zusammenhang zwischen Entwicklungsauffälligkeiten und Zeitpunkt und Dauer der Applikation	30
5.6 Besprechung von Punkt 1.1.3 der Fragestellung: Sonstige Befunde und Fenoterolapplikation	30

Seite

6. Zusammenfassung 32

7. Tabellen, Abbildungen und Muster des von uns verwendeten Fragebogens 33

8. Literaturverzeichnis 46

1. EINLEITUNG

Die Bekämpfung der vorzeitigen Wehentätigkeit und damit die Vermeidung der Frühgeburt stellt nach wie vor eines der Hauptprobleme der Perinatalmedizin dar.

Mit dem Medikament Partusisten® (Fenoterol, Prüfbezeichnung Th 1165a) ist dem Geburtshelfer ein potentes Tokolytikum an die Hand gegeben, welches seit 1972 in großem Umfang zur Anwendung gelangt.

1.1 Fragestellung

Positive Auswirkungen des Medikaments auf die Frühgeborenenrate sind offensichtlich (2,16,18,19,20,37,47). In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, ob bei Langzeitanwendung des Tokolytikums auch negative Folgen für den Feten bzw. für das Neugeborene zu erwarten sind. Die Aufgabenstellung lautet:

1.1.1. Besteht ein Zusammenhang zwischen Gesamtmenge des Medikaments und Entwicklungsauffälligkeiten?

1.1.2. Besteht ein Zusammenhang zwischen Entwicklungsauffälligkeiten und Zeitpunkt und Dauer der Applikation?

1.1.3. Ergeben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen sonstigen Befunden und Fenoterolapplikation?

2. CHARAKTERISIERUNG DES MEDIKAMENTS

2.1 Pharmakologie

Chemische Bezeichnung:
1-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-[[1-(4-hydroxy-benzyl)-äthyl]-amino]-äthanol-hydrobromid (= Fenoterolhydrobromid).
Es handelt sich dabei um eine parenteral und oral anwendbare Substanz, die aufgrund einer Stimulierung ß-adrenerger Rezeptoren relaxierend auf die Uterusmuskulatur wirkt und daher eine zu früh einsetzende Wehentätigkeit zu hemmen vermag.

Wie auch Orciprenalin (Alupent), dessen Weiterentwicklung Fenoterolhydrobromid (Partusisten) darstellt (35), gehört es somit in die Stoffgruppe der Sympathomimetica. WEIDINGER et al. wiesen nach, daß die Substanz bereits in der Frühschwangerschaft gut plazentagängig und im Feten nachweisbar ist (45). Die biologische Halbwertzeit beträgt 135 Minuten; es erfolgt eine schnelle Ausscheidung, vorwiegend über die Nieren (45). Die Resorptionsquote bei oraler Applikation beträgt 60 % (3,35). Etwa 30 % der oral applizierten Medikamentenmenge sind biologisch verfügbar (persönliche Mitteilung von Dr. K.L. ROMINGER, Wissenschaftliche Abteilung, C.H. Boehringer/Ingelheim).

2.2 Akute Nebenwirkungen

2.2.1 Materne akute Nebenwirkungen:

Unruhe, Tremor, Erregung, Hautrötung, Schweißausbrüche, Herzklopfen und Schwindel, in selteneren Fällen auch Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen. Unter dem Einfluß von Fenoterol muß als Folge der glykogenetischen Wirkung mit einem

Anstieg des Blutzuckers gerechnet werden (15,23,42,43,46). In der Regel ist mit einem Anstieg der Herzfrequenz zu rechnen (15,21,26,27,40).

2.2.2 Fetale akute Nebenwirkung:

Die zuletzt beschriebene Steigerung der Herzfrequenz kann auch den Feten betreffen (15,21,26,27,40).

2.3 Chronische Nebenwirkungen bzw. Dauerschäden

2.3.1 Materne Dauerschäden wurden bisher nicht beschrieben.

2.3.2 Fetale Dauerschäden

Auf einem Symposium im Oktober 1973, das sich mit Fenoterol bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie beschäftigte, berichtete VAN DER CRABBEN (4), daß bei einer neurologischen und entwicklungsdiagnostischen Nachuntersuchung eine auffallend große Anzahl der Kinder einen pathologischen Befund aufwies, deren Mütter mehrmals in der Schwangerschaft eine tokolytische Behandlung erfahren hatten. ZIMMERMANN et al. (49) führten eine ähnliche Nachuntersuchung durch und kamen zu dem Ergebnis, daß in ihrem Kollektiv kein negativer Einfluß der Wehenhemmung mit Fenoterol auf die Entwicklung der Kinder zu erkennen war.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Auswahlkriterien

3.1.1 Patientengut

Das Patientengut wurde ausgewählt aus den Geburtsjahrgängen 1972 - 1974 an der Städtischen Frauenklinik Berlin-Neukölln.

3.1.2 Langzeittokolyse

Es wurden nur Fälle untersucht, die eine mindestens zweiwöchige Fenoteroltherapie erhalten hatten.

3.1.3 Eutrophe Reifgeborene

In die Untersuchung wurden nur eutrophe Reifgeborene einbezogen. Dabei galt für eutrophe Reifgeborene die Definition streng nach Gestationsalter und Gewichtsperzentilen von LUBCHENCO (24). Das Perzentilendiagramm von LUBCHENCO wurde verwendet, da regionale Diagramme (z.B. für West-Berlin) noch nicht verfügbar sind.

3.1.4 Exakte Dokumentation

Untersucht wurden nur Fälle, bei denen in den Unterlagen der Schwangerenvorsorge und in den Krankenblättern der Applikationszeitraum mit der jeweiligen Medikamentendosierung genau dokumentiert war. Das gleiche galt für zusätzliche andere Merkmale von Gravidität und Geburt (Komplikationen, andere Medikamente u.a.m.). Die so erhaltenen Daten wurden in einen von uns entworfenen Befundbogen (siehe Muster Seite 42) eingetragen.

Anmerkung: Fälle, die einen pathologischen Befund bei der Amnioskopie, Cardiotokographie oder Fetalblutanalyse auf-

wiesen, sowie komplizierte Geburten wurden nicht berücksichtigt.

Die Zahl der so erfaßten Schwangerschaften betrug n = 159.

3.2 Fragebogen

3.2.1 Allgemeines

Als rationelles Mittel der Befunderhebung, bei dem Aufwand und zu erwartende Ergebnisse in einem günstigen Verhältnis stehen, wurde eine Fragebogenerhebung gewählt.

Durch Erfassung der motorischen, sprachlichen und Sinnesentwicklung, unter zusätzlicher Betrachtung bestimmter Verhaltensweisen des Kindes, ist es möglich, einen Anhalt für eventuelle Schäden oder Entwicklungsstörungen zu bekommen (25,29,31).

Jeder Fragebogen wurde zusammen mit einem erklärenden Schreiben (siehe Seite 43) und einem Freiumschlag zur Rücksendung verschickt.

3.2.2 Aufbau

Der Fragebogen ist so aufgebaut, daß alle oben aufgeführten Punkte erfaßt werden. Er gliedert sich in zwei Teile (siehe Muster Seite 44).

Die Fragen sind hinsichtlich der Entwicklung chronologisch aufgeführt.

3.2.2.1 Teil 1: U/5 und U/6

Hier wurden die Befundbögen aus dem Untersuchungsheft für Kinder für die ärztliche Untersuchung im 9. bis 12. Lebensmonat bzw. im 21. bis 24. Lebensmonat abgedruckt. Dieser Teil erfaßt außer der statomotorischen Entwicklung Befunde, die in Teil 2 unberücksichtigt bleiben, so auch Auffällig-

keiten im Bereich der Sinnesorgane.
Für das Ausfüllen der Befundbögen U/5 und U/6 gab es zwei Möglichkeiten:

1. Die Untersuchungen wurden vom Kinderarzt durchgeführt und die Befunde von ihm eingetragen.

2. Für Mütter, die keine Nachuntersuchungen hatten durchführen lassen, wurde die Möglichkeit der Eigenbeantwortung eingeräumt. Damit sollte die Bereitschaft dieser Mütter, an der Fragebogenaktion teilzunehmen, erhalten werden.

Anmerkung: In einigen Fällen, wo aus der Art der Beantwortung (Angabe der Kennziffer, Ankreuzen von Punkt 32) nicht eindeutig zu ersehen war, daß die Untersuchung vom Arzt durchgeführt worden war, wurde mit den Frauen Rücksprache gehalten.

3.2.2.2 Teil 2:

Er besteht aus von uns zusammengestellten Fragengruppen:

3.2.2.2.1 Fragen zur Erfassung der motorischen Entwicklung (Fragen 1 - 7 und 16 - 19).

3.2.2.2.2 Fragen zur Erfassung der sprachlichen Entwicklung (Fragen 8 - 10 und 20 - 21).

3.2.2.2.3 Fragen zur Erfassung von Hinweisen auf ein MBD (minimal brain damage) (Fragen 12 - 15 und 22).

3.2.2.2.4 Fragen zur Erfassung zusätzlicher, individueller Befunde (Fragen 11 und 23). Diese Fragen sind so formuliert, daß sie im Sinne von Motivationsfragen die Frauen "aus der Reserve locken" und zur Beantwortung des Fragebogens anreizen können.

4. ERGEBNISSE

4.1. Zahl der Antworten

Von den 159 angeschriebenen Frauen sandten 73 (45,9 %) den ausgefüllten Fragebogen zurück.
In einem Fall war das Kind im Alter von 2 1/2 Jahren an einem Rachenabszeß verstorben.
In zwei Fällen war das Kind noch im Säuglingsalter verstorben.
Somit verblieben 70 Fälle (44 %) zur Auswertung.

4.2. Auswertungskriterien

4.2.1 Definition unserer Normabweichungen

Zur Auswertung der Altersangaben, die uns die Mütter für das Erreichen der im Fragebogen aufgeführten Fähigkeiten angaben, wurden Normwerte herangezogen, die auf den Erfahrungen von GESELL (8,9,10,11), ILLINGWORTH (14), HELLBRÜGGE (13), STEINIGER/THEILE (39) und dem Denver Development Screening Test (6) beruhen. Als Normabweichung wurde die zeitliche Differenz zwischen dem Alter der Kinder beim Beherrschen einer Funktion und dem zugehörigen Normwert definiert.

4.2.2 Dosisgruppeneinteilung

Die in den 70 Fällen verabreichte Gesamtdosis betrug zwischen 62 und 2410 mg. Die genaue Verteilung der Einzelfälle über den gesamten Streubereich siehe Abb. 1 , Seite 38.

Entsprechend der Fragestellung (1.1.1) und aus Gründen besserer Darstellbarkeit wurde in 4 Dosisgruppen eingeteilt. Sie gliedern sich wie folgt:

Dosisgruppe A: Fenoterol gesamt bis 399,9 mg, n = 19
Dosisgruppe B: Fenoterol gesamt 400 - 799,9 mg, n = 31
Dosisgruppe C: Fenoterol gesamt 800 - 1199,9 mg, n = 10
Dosisgruppe D: Fenoterol gesamt über 1200 mg, n = 10

Anmerkung: Bei der Einteilung der Dosisgruppen wurde von der applizierten Gesamtdosis (oral und i.v.) ausgegangen. Auch bei Zugrundelegung von nur 30 % biologisch verfügbarem Anteil der oral applizierten Gesamtdosis (siehe 2.1) ergibt sich in allen Fällen ein Überwiegen des oral zugeführten Anteils. Eine besondere Berücksichtigung des i.v.-Anteils bzw. eine Umrechnung der oral zugeführten Medikamentenmenge in den biologisch verfügbaren Anteil erübrigte sich daher für die Dosisgruppeneinteilung.

4.3. Ergebnisse im engeren Sinn

Anmerkung: Die Ergebnisse unserer Untersuchung, die den motorischen und sprachlichen Bereich sowie das Verhalten betreffen, wurden in den Tabellen 1 bis 5, Seite 33 - 37 aufgeführt. Innerhalb der Tabellen 1 bis 4 sind die Fälle nach dem Grad ihrer Auffälligkeit geordnet. Innerhalb der Tabelle 5 erfolgt die Ordnung nach der Gesamtdosis Fenoterol. Als Maß für die Auffälligkeit wurde festgelegt:

a. Anzahl der nicht normgerecht beantworteten Fragen pro Fall.

b. Anzahl der Monate der Normabweichung pro Frage.

An erster Stelle in der Tabelle stehen also die auffallendsten Fälle, nach unten nimmt die Auffälligkeit immer mehr ab. Zu jedem Fall wurde die Gesamtmenge an Fenoterol und der Applikationszeitraum zugeordnet.

4.3.1 Normabweichungen im Gesamtkollektiv

In 54 Fällen (77,1 %) ist zumindest bei einer Untersuchung bzw. Frage eine Auffälligkeit zu verzeichnen. Lediglich 16 Fälle (22,9 %) sind in allen Bereichen ohne Befund.

4.3.1.1 Teil 1: U/5 und U/6

31 Fälle (44,3 %) des Gesamtkollektivs sind in U/5 und/oder U/6 auffällig. Folgende Befunde wurden erhoben:

4.3.1.1.1: Motorik retardiert in 4 Fällen (5,7 %).

4.3.1.1.2: Sinnesorgane auffällig in 8 Fällen (11,4 %), (in allen Fällen Schielen).

4.3.1.1.3: Skelett auffällig in 16 Fällen (22,9 %),
- coxa valga 3mal
- coxa vara 1mal
- pes planus 1mal
- Sitzgibbus 1mal
- Hüftgelenksdysplasie 1mal
- Knick-, Platt-, Spreiz-, Senk-, Hackenfuß insgesamt 9mal.

4.3.1.1.4: Bauch auffällig in 4 Fällen (5,7 %), (in allen Fällen Nabelhernien).

4.3.1.1.5: Gesamteindruck auffällig in 3 Fällen (4,3 %), (zweimal Adipositas, einmal Kleinwuchs).

4.3.1.1.6: Herz auffällig in 2 Fällen (2,9 %), (in beiden Fällen Nebengeräusche).

4.3.1.1.7: Geschlechtsorgane auffällig in 2 Fällen (2,9 %), (in beiden Fällen Phimosen).

4.3.1.1.8: Krampfanfälle in 1 Fall (1,4 %).

4.3.1.2 Teil 2

50 Fälle (71,4 %) des Gesamtkollektivs sind in Teil 2 des Fragebogens auffällig.

4.3.1.2.1: Im motorischen Bereich 36 Fälle (51,4 %).

4.3.1.2.2: Im sprachlichen Bereich 33 Fälle (47,1 %).

4.3.1.2.3: Im Verhalten 19 Fälle (27,1 %).

Aus den angegebenen Zahlen ergibt sich, daß in der Mehrzahl der Fälle Auffälligkeiten in mehreren Bereichen vorhanden sind.

Eine graphische Darstellung des prozentualen Anteils der motorisch, sprachlich und verhaltensmäßig auffälligen Fälle am Gesamtkollektiv siehe Abb. 2, Seite 39.

4.3.1.3 Sonstiges aus Teil 2

Bei Frage 23 ("Darstellung eigener Beobachtungen der Mütter") wiesen 11 Frauen (15,7 %) darauf hin, daß ihr Kind besonders häufig von Infektionskrankheiten der oberen Luftwege befallen werde.
Eine Mutter gab an, bei ihrem Kind sei vom Kinderarzt ein Mangel an Abwehrstoffen festgestellt worden.
In jeweils einem Fall wurde angegeben: gehäufte Darminfektionen, Schreckhaftigkeit, schlechter Esser, dauernd Durchfall, Einschlafstörungen.

4.3.2. Normabweichungen in den Dosisgruppen

Gesamtübersicht:

Dosisgruppe A: (n = 19)	12 Fälle (63,2 %)	mit Auffälligkeiten
	7 Fälle (36,8 %)	ohne Auffälligkeiten
Dosisgruppe B: (n = 31)	27 Fälle (87,1 %)	mit Auffälligkeiten
	4 Fälle (12,9 %)	ohne Auffälligkeiten
Dosisgruppe C: (n = 10)	7 Fälle (70,0 %)	mit Auffälligkeiten
	3 Fälle (30,0 %)	ohne Auffälligkeiten
Dosisgruppe D: (n = 10)	8 Fälle (80,0 %)	mit Auffälligkeiten
	2 Fälle (20,0 %)	ohne Auffälligkeiten

In Abb. 3 ist das prozentuale Verhältnis der Fälle mit Auffälligkeiten zu den Fällen ohne Auffälligkeiten graphisch dargestellt (Seite 40).

4.3.2.1 Teil 1: U/5 und U/6

Die auffälligen Befunde aus U/5 und U/6 verteilen sich auf die Dosisgruppen wie folgt:

Dosisgruppe A: (n = 19) 9 Fälle (47,4 %)
Befunde: Motorik retardiert, Schielen, coxa valga in je 2 Fällen.
Nabelhernie, Adipositas, Phimose, Kleinwuchs, Sitzgibbus, coxa vara jeweils in 1 Fall.

Dosisgruppe B: (n = 31) 14 Fälle (45,2 %)
Befunde: Motorik retardiert in 1 Fall, Schielen in 4 Fällen, Fußdeformitäten in 6 Fällen, Nabelhernien und Nebengeräusche am Herzen in je 2 Fällen, Phimose und coxa valga in je 1 Fall.

Dosisgruppe C: (n = 10) 3 Fälle (30,0 %)
Befunde: Schielen, Nabelhernie, Fußdeformität in je 1 Fall.

Dosisgruppe D: (n = 10) 5 Fälle (50,0 %)
Befunde: Motorik retardiert, Schielen, Hüftgelenksdysplasie, Adipositas in je 1 Fall, Fußdeformitäten in 2 Fällen, Krampfanfälle in 1 Fall.

4.3.2.2 Teil 2

Die Normabweichungen in der motorischen und sprachlichen Entwicklung bzw. die Auffälligkeiten im Verhalten verteilen sich auf die Dosisgruppen wie folgt:

Dosisgruppe A: (n = 19) Normabweichungen in der Motorik in 9 Fällen (47,4 %).
Normabweichungen in der Sprache in 10 Fällen (52,6 %).
Auffälligkeiten im Verhalten in 6 Fällen (31,6 %).

Dosisgruppe B: (n = 31)
Normabweichungen in der Motorik in 19 Fällen (61,3 %).
Normabweichungen in der Sprache in 15 Fällen (48,4 %).
Auffälligkeiten im Verhalten in 9 Fällen (29,0 %).

Dosisgruppe C: (n = 10)
Normabweichungen in der Motorik in 3 Fällen (30,0 %).
Normabweichungen in der Sprache in 4 Fällen (40,0 %).
Auffälligkeiten im Verhalten in 2 Fällen (20,0 %).

Dosisgruppe D: (n = 10)
Normabweichungen in der Motorik in 5 Fällen (50,0 %).
Normabweichungen in der Sprache in 4 Fällen (40,0 %).
Auffälligkeiten im Verhalten in 2 Fällen (20,0 %).

In Abb. 4 sind die oben angeführten prozentualen Verhältnisse innerhalb der Dosisgruppen graphisch dargestellt (Seite 41).

4.3.2.3 Sonstiges aus Teil 2

Die sonstigen Befunde aus Teil 2 des Fragebogens verteilen sich auf die Dosisgruppen folgendermaßen:

Dosisgruppe A: (n = 19)
Gehäuft Erkältungen in 4 Fällen (21,1 %).
Einschlafstörungen, dauernd Durchfall in je 1 Fall (5,3 %).
7 Fälle (36,8 %) sind ohne jeden Befund.

Dosisgruppe B: (n = 31)
Gehäuft Erkältungen in 5 Fällen (16,1 %).
Gehäuft Darminfektionen, transitorisches Antikörpermangelsyndrom, Schreckhaftigkeit, schlechter Esser in je 1 Fall (je 3,2 %).
4 Fälle (12,9 %) sind ohne jeden Befund.

Dosisgruppe C: Gehäuft Erkältungen in 1 Fall (10,0 %).
(n = 10) 3 Fälle (30,0 %) sind ohne jeden Befund.

Dosisgruppe D: Gehäuft Erkältungen in 1 Fall (10,0 %).
(n = 10) 2 Fälle (20,0 %) sind ohne jeden Befund.

4.3.3 Ergebnisse zu 1.1.2: Zeitpunkt und Dauer der Fenoterolapplikation und Entwicklungsauffälligkeiten

Wie in 4.3 bereits kurz angesprochen, sind der Zeitpunkt und die Dauer der Fenoterolapplikation bezogen auf Gestationswochen in den Tabellen 1 bis 5 für jeden motorisch, sprachlich oder verhaltensmäßig auffälligen Fall angegeben.

4.3.3.1 Im Gesamtkollektiv wurde im Durchschnitt von der 26. - 35. Gestationswoche Fenoterol appliziert.

4.3.3.2 Für die durchschnittliche Applikationsdauer bei den Fällen mit Normabweichungen in der motorischen und sprachlichen Entwicklung ergibt sich die 26. - 35. Gestationswoche.

4.3.3.3 Für die durchschnittliche Applikationsdauer bei den Fällen mit Verhaltensauffälligkeiten ergibt sich die 28. - 36. Gestationswoche.

4.3.3.4 Bei den Fällen ohne Befund wurde im Durchschnitt von der 24. - 33. Gestationswoche appliziert.

4.4. Kasuistik besonders schwerwiegender Einzelfälle

1. Fall: Protokollnummer 146

27jährige I para. Vorzeitige Wehen seit der 23. Gestationswoche.
Tokolyse mit Fenoterol von der 23.- 37. Gestationswoche. Gesamtdosis Fenoterol: 1271 mg.
Zusätzliche Medikamente: Isoptin, Colfarit, Saluretika.
Keine sonstigen Komplikationen in der Schwangerschaft.

Geburt des Kindes (♀) in der 39. Gestationswoche.
Entbindungsart: VE aus BM-BB wegen Geburtsstillstand und Erschöpfung der Mutter.
Geburtsgewicht: 3250 g, Länge: 51 cm.
Zustand des Kindes sofort p.p.: 9/4.
pH akt. (Nabelschnurarterie): 7,32.

Auswertung des Fragebogens:
In U/5 wurde festgestellt: Motorik retardiert, Krampfanfälle, Schielen.
Die Auswertung von Teil 2 ergab: zum Teil große Normabweichungen in allen Fragen, welche die motorische und sprachliche Entwicklung betreffen - mit Ausnahme von Fragen Nr. 3 und 10. (Normabweichung in Frage 1: 7 Monate, Frage 2: 1 Monat, Frage 4: 6 Monate, Frage 5: 8 Monate, Frage 6: 3 Monate, Frage 8: 6 Monate, Frage 9: 1 Monat).
Eine im Anschluß an U/5 durchgeführte genauere Untersuchung ergab die Diagnose einer hypotonen Cerebralparese.

2. Fall: Protokollnummer 127

25jährige I para. Vorzeitige Wehen seit der 26. Gestationswoche.
Tokolyse von der 26. - 37. Gestationswoche.
Gesamtdosis Fenoterol: 537,5 mg.
Zusätzliche Medikamente: Isoptin, Valium, Vitamine.
Keine sonstigen Komplikationen in der Schwangerschaft.
Geburt des Kindes (♀) in der 39. Gestationswoche.
Entbindungsart: VE von BB wegen Geburtsstillstand.
Geburtsgewicht: 3370 g, Länge: 52 cm.
Zustand des Kindes sofort p.p.: 11/4.
pH akt. (Nabelschnurarterie): 7,32.

Auswertung des Fragebogens:
In U/5 wurde festgestellt: Motorik retardiert, Skelett auffällig (Knickhackenfuß).
Die Auswertung von Teil 2 ergab in 7 von 10 Fragen zur Erfassung der motorischen Entwicklung Normabweichungen: (Frage 1: 6 Monate, Frage 4: 2 Monate, Frage 5: 3 Monate, Frage 6: 15 Monate, Frage 16: 22 Monate, Frage 18: 10 Monate, Frage 19: hier gab die Mutter an, ihr Kind bewege sich auffallend schlechter als andere Kinder seines Alters, die Bewegungen seien steif und ungelenk, Frage 13: unerklärliche Launen).

3. Fall: Protokollnummer 137

34jährige II para. Vorzeitige Wehen seit der 29. Gestationswoche.
Tokolyse von der 30. - 35. Gestationswoche.
Gesamtdosis Fenoterol: 315 mg.
Zusätzliche Medikamente: Isoptin, Valium, Saluretika, Fe-Präparat.
Keine sonstigen Komplikationen während der Schwangerschaft.
Geburt des Kindes (♀) in der 39. Gestationswoche.
Entbindungsart: spontan.
Geburtsgewicht: 3310 g, Länge: 50 cm.
Zustand des Kindes sofort p.p.: 12/4.
pH akt. (Nabelschnurarterie): 7,39.

Auswertung des Fragebogens:
In U/5 wurde festgestellt: Motorik retardiert.
Die Auswertung von Teil 2 ergab in 6 von 10 Fragen zur Erfassung der motorischen Entwicklung Normabweichungen: (Frage 1: 16 Monate, Frage 2,3,4,5: je 1 Monat, Frage 6: 3 Monate).
Sprachliche Entwicklung: Normabweichung in Frage 8: 12 Monate.

4. Fall: Protokollnummer 125

30jährige I para. Vorzeitige Wehen seit der 31. Gestationswoche.
Tokolyse von der 31. - 36. Gestationswoche.
Gesamtdosis Fenoterol: 370 mg.
Zusätzliche Medikamente: keine.
Keine sonstigen Komplikationen in der Schwangerschaft.
Geburt des Kindes (♂) in der 39. Gestationswoche.
Entbindungsart: VE von BB wegen Geburtsstillstand und Erschöpfung der Mutter.
Geburtsgewicht: 2950 g, Länge: 50 cm.
Zustand des Kindes sofort p.p.: 11/4.
pH akt. (Nabelschnurarterie): 7,32.

Auswertung des Fragebogens:
In U/5 wurde festgestellt: Motorik retardiert.
Die Auswertung von Teil 2 ergab in 5 von 10 Fragen zur Erfassung der motorischen Entwicklung Normabweichungen: (Frage 3: 14 Monate,, Frage 6: 9 Monate, Frage 16: 12 Monate, Fragen 17 und 18: je 6 Monate).
Normabweichungen in der sprachlichen Entwicklung: (Frage 8: 12 Monate, Frage 9: 7 Monate, Frage 10: 6 Monate).
Verhaltensauffälligkeit: In Beantwortung von Frage 14 teilte die Mutter mit, daß ihr Kind kontaktarm sei.

5. DISKUSSION

5.1. Kritische Betrachtung von Faktoren, die für eine Entwicklungsstörung der Kinder verantwortlich gemacht werden könnten

5.1.1 Vorzeitige Wehentätigkeit

Unter anderen, wissenschaftlich keinesfalls eindeutig geklärten Ursachen für die vorzeitige Wehentätigkeit kann diese als "Notwehr der Plazenta" am Rande der Insuffizienz angesehen werden. Dafür spricht, wie KOEPCKE und SEIDENSCHNUR (19) und KLINGMÜLLER-AHTING et al. (17) angesprochen haben, daß infolge neuzeitlicher Tokolysemöglichkeiten zunehmend mehr hypotrophe Reifgeborene und weniger eutrophe Frühgeborene geboren werden.

Obwohl der Fet also dem Termin nahegebracht wird, ihn sogar erreicht und überschreitet, ist die Plazenta nicht mehr in der Lage, eine entsprechende Massenzunahme des Feten zu gewährleisten. Wachstums- und Differenzierungsprozesse des Gehirns, insbesondere des für die Motorik wichtigen Kleinhirns und der Markscheiden- und Gliareifung, könnten infolge der Mangelernährung beeinträchtigt werden.

Da wir in unserer Untersuchung nur eutrophe Reifgeborene berücksichtigen, eine nutritorische Insuffizienz der Plazenta also nicht zu unterstellen ist, ist eine Schädigung nach dem obengenannten Schädigungsmuster unwahrscheinlich.

5.1.2 Isoptin

Als zweites muß das Medikament Isoptin genannt werden, das in fast allen Fällen zusammen mit Partusisten gegeben wurde und der Kompensation kardialer Nebenwirkungen dient. Über

Nebenwirkungen von Isoptin in Form von Entwicklungsretardierungen ist bisher nichts bekannt (persönliche Mitteilung von Prof. NEUBERT, Berlin), jedoch ist Isoptin (Verapamilum) ein Calciumantagonist und greift damit in den Muskelstoffwechsel ein. Es ist also immerhin denkbar, daß die Entwicklung der Motorik auch von Isoptin beeinflußt wird. Alle Aussagen über Auswirkungen einer Langzeittokolyse mit Partusisten betreffen also im Grunde die Medikamentenkombination Partusisten - Isoptin.

5.1.3 Andere Medikamente

Je nach Indikation wurden noch folgende andere Medikamente während der Schwangerschaft mit abnehmender Häufigkeit eingesetzt: Vitamin- und Eisenpräparate, Valium, Saluretika, Luminaletten, Binotal, Gravibinon, Serpasil, Complamin, Insulin, Colfarit.

Alle genannten Medikamente, mit Ausnahme von Colfarit, werden schon seit langer Zeit auch in der Schwangerschaft verwendet. Konkrete Hinweise auf Entwicklungsstörungen nach deren Gabe haben sich bisher nicht gezeigt.

Colfarit (Acetylsalicylsäure) kam bei uns in Einzelfällen als Prostaglandinantagonist (1) zum Einsatz. Über Acetylsalicylsäure-Einnahmen in der Gravidität haben TURNER und COLLINS (41) berichtet, daß chronische Einnahme einhergeht mit Abnahme des kindlichen Geburtsgewichtes und Zunahme der perinatalen Mortalität.

Unsere Colfaritmedikation ist in Dosis und Dauer mit der im Kollektiv der obengenannten Autoren nicht vergleichbar (viel geringer), so daß deren Befunde auf unser Untersuchungskollektiv nicht übertragbar sind.

5.1.4 Blutungen, EPH-Gestose, latenter Diabetes

In einigen Fällen traten im untersuchten Kollektiv während der Schwangerschaft Komplikationen in Form von Blutungen, leichten Gestosefällen (Gestoseindex nach GOECKE (7) ≤ 3) und latentem Diabetes mellitus auf. Diese Komplikationen können Ursache einer Plazentainsuffizienz sein (34) und damit zu einer Schädigung des Feten führen. Durch unsere Auswahlkriterien (siehe 3.1.3 und 3.1.4) ist mit einiger Sicherheit in unseren Fällen mit einer Schädigung durch die genannten Komplikationen nicht zu rechnen.

5.1.5 Harnwegsinfektionen

Die in einigen Fällen aufgetretenen Harnwegsinfektionen können die Ursache von vorzeitigen Wehen sein (33). Somit können sie indirekt Anlaß sein für eine Tokolyse mit Fenoterol. Über eine direkte Schädigung der Kinder mit nachfolgender Entwicklungsstörung ist jedoch nichts bekannt.

5.1.6 Komplikationen in der Perinatalperiode

a. Geburtshilfliche Operationen

In die Auswertung wurden Fälle mit geburtshilflichen Operationen nur dann übernommen, wenn keine Beeinträchtigung der Kinder erkennbar war: So war in allen Fällen der Zustand der Kinder sofort post partum "lebensfrisch" oder "optimal lebensfrisch", der pH akt. (NA) ≥ 7,25.

b. Sonstiges

Sonstige Komplikationen, die das Gehirn betreffen können, wie Blutungen, Verletzungen, Infektionen, Hypoglykämie (32) wurden nicht beobachtet. Als Beurteilungsgrundlage diente der Befund der Entlassungsuntersuchung der Kinder am Ende der Perinatalperiode.

5.2. Kritische Betrachtung einer Fragebogenerhebung

5.2.1 Fehlerquellen

Eine Fragebogenerhebung stellt eine Methode der indirekten oder mittelbaren Beobachtung dar (30). Aus diesem Grund können verschiedene Fehlerquellen auftreten, die bei einer direkten Untersuchung auszuschließen sind.

1. In unserem Fall wird das Erinnerungsvermögen der Mütter gefordert, hier können Irrtümer auftreten.
2. Es ist damit zu rechnen, daß manche Mütter ihre Kinder nicht objektiv beurteilen, sondern Simulations- oder Dissimulationstendenzen aufweisen. Diesem ist zum Teil dadurch zu begegnen, daß gleiche Sachverhalte wiederholt mit ähnlichen Fragen angesprochen werden (25), (z.B. Fragen 1 - 6 und Frage 7).
3. Die Güte der Ergebnisse einer Fragebogenerhebung hängt in entscheidender Weise von der Formulierung der Fragen ab, insbesondere davon, ob sie Irrtümer oder Mißverständnisse auslösen (30). Hier mußte in einigen Fällen ein Kompromiß geschlossen werden zwischen optimaler Fragestellung und dem Wunsch nach Verständlichkeit für das zu befragende Untersuchungskollektiv. Dies gilt besonders für die Fragen 12 - 15.

5.2.2 Fragenauswahl

Durch die Untersuchung sollte in erster Linie die motorische Entwicklung erfaßt werden. Die Fragen nach der motorischen Entwicklung nehmen deshalb den größten Raum ein. Da die Sprachmotorik nur ein Teil der Gesamtmotorik ist, ist es unerläßlich, bei einer motorischen Überprüfung auch die Sprachmotorik zu berücksichtigen (25).

Jedoch betreffen die Fragen nach der sprachlichen Entwicklung nicht die Sprachmotorik allein, denn für die Entwicklung der Sprache ist nicht nur ein intakter motorischer Funktionsapparat Voraussetzung, sondern müssen auch gewisse Intelligenzleistungen, emotionale und soziale Bedingungen erfüllt werden. Es handelt sich also um ein vielschichtiges Problem, bei dem die Motorik nur einen Teilaspekt darstellt (22,36).

Die Fragen nach einem MBD ("minimal brain damage") erscheinen in ihrer Auswahl auf den ersten Blick vielleicht am willkürlichsten. Ihre Auswahl basiert auf den Erfahrungen von HARBAUER (12) und NEUHÄUSER (29). Beide Autoren weisen auf die besondere Bedeutung einer Analyse von Affektivität und Antrieb hin, um einen MBD zu erfassen.

Insgesamt war die Fragenauswahl davon beeinflußt, daß man Eltern nur solche Fragen stellen kann, die ihnen selbst als neue Entwicklungsqualitäten imponieren und somit auch im Gedächtnis sind.

Ein gewisses subjektives Moment in der Fragenauswahl ließ sich nicht ganz verhindern. Es ist nicht auszuschließen, daß dadurch Befunde, die sich bei anderer Fragenzusammenstellung ergeben hätten, hier unberücksichtigt blieben.

5.3. Probleme in der Auswertung des Fragebogens

5.3.1 Vergleichskollektiv

Ein statistisch verwertbares Vergleichskollektiv war für unsere Untersuchung nicht vorhanden. Es hätte sich nur in einem Parameter, und zwar der Fenoteroltherapie, vom Untersuchungskollektiv unterscheiden dürfen. In allen Fällen von vorzeitigen Wehen wurde im Untersuchungszeitraum jedoch Fenoterol gegeben.

5.3.2 Normgrenzen

Von allen Autoren wird die erhebliche normative Schwankung betont, der sowohl die motorische als auch besonders die sprachliche Entwicklung unterliegt. Sie hängt nicht nur vom Grade der Intelligenz ab, die ihrerseits multifaktoriell ist, sondern weitgehend von Milieueinflüssen und der sehr variierenden Wachstumsgeschwindigkeit (5,30).

Die Sicherheit in der Beurteilung einer pathologischen Entwicklung wächst mit der Anzahl nicht normgerechter Antworten, insbesondere dann, wenn diese verschiedene Bereiche der Entwicklung (Motorik, Sprache, Verhalten) erfassen. Weiterhin wurden die Fragen so ausgewählt, daß sie die Entwicklung der Kinder in verschiedenen, zeitlich aufeinanderfolgenden Entwicklungsstufen erfassen und damit auch im Sinne einer zeitlichen Längsschnittuntersuchung (30) ausgewertet werden können.

5.3.3 Beurteilung der Pathologie der untersuchten Fälle

Ein besonderes Problem stellt die Bewertung der Ergebnisse dar, wenn sie als Mittel zur Diagnostik einer eindeutig pathologischen Entwicklung benutzt werden sollen. Da es sich bei den Ergebnissen der Fragebogenauswertung nicht um Untersuchungsbefunde, sondern um anamnestische Angaben handelt, die von Laien gegeben wurden, und manche Fragen auch Funktionen betreffen, die ohnehin einen größeren Zeitraum differenzierender Entwicklung einnehmen (z.B. Sprachentwicklung), können sie nicht die Differenziertheit der Befunde von Entwicklungsuntersuchungen aufweisen. Bei der Auswertung der Antworten muß deshalb eine größere Varianz des Normbereichs einkalkuliert werden (38).

Die Auswertung des Fragebogens kann lediglich einen Überblick geben, ob von der Anamnese her Verdacht auf eine gravierende Entwicklungsverzögerung besteht, bzw. ob eine dissoziierte Entwicklung von Einzelfunktionen stattgefunden hat.

Zur genauen Diagnose einer Entwicklungsverzögerung müßte bei verdächtigen Fällen eine neurologische Untersuchung sowie eine ausführliche Untersuchung des Entwicklungsstandes durchgeführt werden.

Anmerkung: Bei zeitlich grob dissoziierten Angaben der Einzelfunktionen muß auch an einen Irrtum der Mütter gedacht werden, solche falschen Angaben sind jedoch auch bei direkter Befragung nicht auszuschließen, im Gegenteil: anhand des Fragebogens haben die Mütter mehr Zeit zu genauerer Überlegung (38).

Aus den genannten Überlegungen sowie aus den Überlegungen in Abschnitt 5.2.1 wurde bei der Darstellung der Ergebnisse das Wort "pathologisch" vermieden und der weniger eindeutige Terminus "Auffälligkeit" benutzt.

Am ehesten kann man von wirklicher pathologischer Entwicklung in den Fällen sprechen, wo sowohl die ärztliche Nachuntersuchung (U/5 und U/6) als auch die Auswertung von Teil 2 des Fragebogens übereinstimmende Befunde ergab.

Dies ist für die motorische Entwicklung bei den Fällen mit den Protokollnummern 125, 127, 137 und 146 der Fall.

In U/5 war jeweils eine Retardierung in der motorischen Entwicklung diagnostiziert worden. Die Auswertung von Teil 2 ergab in guter Übereinstimmung mit der ärztlichen Nachuntersuchung für diese Fälle die stärksten Auffälligkeitsgrade im jeweiligen Jahrgang (siehe Tabellen 1 - 3, Seiten 33 - 35. Die Darstellung dieser Fälle erfolgte deshalb genauer unter der Überschrift: "Kasuistik besonders schwerwiegender Fälle").

Für die sprachliche Entwicklung sind solche Korrelationen nicht herzustellen. Der in U/6 mögliche Befund: "Sprachentwicklung nicht altersgemäß" (siehe Fragebogenmuster Seite 44) wurde in keinem Fall erhoben. Es ist denkbar, daß eine nochmalige Untersuchung in einigen Fällen doch Befunde ergibt,

denn zumindest bei vier Fällen (Protokollnummern 91, 122, 125, 139) wurden die Fragen 8 - 10 nach der sprachlichen Entwicklung mit erheblichen Normabweichungen beantwortet (siehe Tabelle 4, Seite 36).

Am problematischsten gestaltet sich die Beurteilung der Antworten bei den Fragen nach einem MBD (Fragen 12 - 15), da hier die Differenzierung zwischen einem psychosozial gestörten Kind und einer Hirnschädigung besonders schwierig ist (28).

Sie haben einen Aussagewert in der Synopsis mit den Antworten der restlichen Fragen. Es ist festzustellen, daß die auffälligsten Fälle in der motorischen und sprachlichen Entwicklung (siehe oben) nur eine geringe Auffälligkeit im Verhalten aufweisen (lediglich Protokollnummer 125 und 127 haben in jeweils einer von vier MBD-Fragen einen Befund).

5.4. Besprechung zu Punkt 1.1.1 der Fragestellung: Zusammenhang zwischen Gesamtmenge des Medikaments und Entwicklungsauffälligkeiten

5.4.1 Vergleicht man den prozentualen Anteil der Entwicklungsauffälligkeiten in den vier Dosisgruppen, so fällt auf, daß in Dosisgruppe C mit dem zweithöchsten Gesamtdosisbereich von 800 - 1199,9 mg der geringste Anteil an Auffälligkeiten vorhanden ist. Sogar Dosisgruppe D mit dem höchsten Gesamtdosisbereich bis 2410 mg weist in allen drei untersuchten Entwicklungsbereichen einen geringeren Prozentsatz an Auffälligkeiten auf als Dosisgruppe B mit einem Gesamtdosisbereich von 400 - 799,9 mg.

5.4.2 Ermittelt man den Medianwert für die Gesamtdosis (= 576 mg) und berechnet die Gesamtmonate der Normabweichungen der 35 Fälle mit einer Gesamtdosis von mehr als 576 mg, so ergeben sich folgende Zahlen:

1. Summe der Abweichungsmonate im motorischen Bereich:
   a. 35 Fälle mit Fenoterol gesamt ≦ 576 mg: 272 Monate
   b. 35 Fälle mit Fenoterol gesamt > 576 mg: 94 Monate.

2. Summe der Abweichungsmonate im sprachlichen Bereich:
   a. 35 Fälle mit Fenoterol gesamt ≦ 576 mg: 189 Monate
   b. 35 Fälle mit Fenoterol gesamt > 576 mg: 98 Monate.

Bei dieser Darstellung wird noch deutlicher, daß die Entwicklungsauffälligkeiten keineswegs mit steigender Gesamtdosis zunehmen.

5.4.3 Untersucht man die Dosisgruppenzugehörigkeit der auffälligsten Einzelfälle (Protokollnummern 125, 127, 137, 146), so ergibt sich:

In zwei Fällen Dosisgruppe A (Nr. 125/137 mit 370/315 mg)
In einem Fall Dosisgruppe B (Nr. 127 mit 537,5 mg)
In einem Fall Dosisgruppe D (Nr. 146 mit 1271 mg).

Auch die auffälligsten Fälle gehören nicht bevorzugt den oberen Dosisgruppen an. Allerdings muß hier festgestellt werden, daß der Fall mit dem größten Auffälligkeitsgrad des gesamten Untersuchungskollektivs (Protokollnummer 146), bei dem eine hypotone Cerebralparese bekannt ist, zur höchsten Dosisgruppe D gehört. Weitergehende Schlüsse können aus diesem Einzelfall jedoch nicht gezogen werden.

Schlußfolgerung: Einen Hinweis auf Zusammenhänge zwischen Entwicklungsauffälligkeiten und Gesamtdosis Fenoterol haben unsere Untersuchungen nicht ergeben, womit die Untersuchungen von ZIMMERMANN et al. (49) bestätigt werden.

5.5 Besprechung zu Punkt 1.1.2 der Fragestellung:
Zusammenhang zwischen Entwicklungsauffälligkeiten und Zeitpunkt und Dauer der Applikation

Die durchschnittliche Dauer der Applikation beträgt sowohl für die Fälle mit als auch für die Fälle ohne Auffälligkeiten 9 Wochen. Der Zeitpunkt von Beginn und Ende der Tokolyse liegt bei den Fällen ohne Auffälligkeiten lediglich 3 Wochen früher und fällt somit in die gleiche Phase der Schwangerschaft wie die Tokolyse bei den Fällen mit Auffälligkeiten. Untersucht man die vier auffälligsten Einzelfälle (Protokollnummern 125, 127, 137, 146), so finden sich auch hier keine Extreme hinsichtlich Beginn und Dauer der Applikation.

Damit läßt sich aus unserer Untersuchung kein Zusammenhang zwischen Beginn und Dauer der Applikation (auf die Schwangerschaftsphase bezogen) und Entwicklungsauffälligkeiten ableiten.

5.6 Besprechung von Punkt 1.1.3 der Fragestellung:
Sonstige Befunde und Fenoterolapplikation

Die Befunde von 4.3.1.1.3 - 4.3.1.1.7 aus U/5 und U/6 sind als Nebenbefunde zu werten und wurden der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Befunde aus 4.3.1.3:
In 11 Fällen (15,7 %) wurden gehäufte Infektionen der oberen Luftwege angegeben. Nach Prof. HELGE, Berlin, (persönliche Mitteilung), stellen infektiöse Erkrankungen der oberen Luftwege im Säuglings- und Kleinkindalter die häufigste Erkrankung dar. Auch WILLIAMS (48) beschreibt als normale Frequenz des Auftretens solcher Infektionen 2 bis 20 pro Kind/Jahr. Der von einer Mutter beschriebene Mangel an Abwehr-

stoffen stellte sich nach Rücksprache mit dem Kinderarzt als transitorisches Antikörpermangelsyndrom mit selektiver IgA-Verminderung heraus, das jedoch inzwischen behoben war. Das Kind war bereits geimpft, ohne daß Nebenwirkungen aufgetreten waren.

Auch die in 4.3.1.3 zuletzt aufgeführten Befunde (gehäufte Darminfektionen, Schreckhaftigkeit, schlechter Esser, dauernd Durchfall, Einschlafstörungen; alle Befunde in je einem Fall) ergeben keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit einer Fenoterolapplikation, da solche Befunde in jedem Kollektiv zu erwarten sind.

6. ZUSAMMENFASSUNG

6.1 In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob bei Langzeitanwendung des Tokolytikums Fenoterol negative Folgen, insbesondere motorische Entwicklungsstörungen, für den Feten bzw. das Neugeborene zu erwarten sind.

6.2 Um Befunde möglichst genau auf das Tokolytikum beziehen zu können, wurden nur solche Fälle untersucht, die außer Abortus imminens bzw. vorzeitigen Wehen keine oder nur geringe Komplikationen in Schwangerschaft und Perinatalperiode aufwiesen.

6.3 Die Untersuchung wurde im Rahmen einer Fragebogenerhebung durchgeführt. Die Eltern sollten den Zeitpunkt des Erreichens einer bestimmten Funktion angeben bzw. Angaben zu Verhaltensweisen des Kindes machen. Ein Teil dieser Fragen mußte mit ja oder nein beantwortet werden. Ein anderer Teil sollte mit eigenen Worten beantwortet werden.
70 Fälle konnten ausgewertet werden.

6.4 Normabweichungen bzw. Auffälligkeiten in der Entwicklung waren in einem hohen Prozentsatz (77,1 %) zu verzeichnen. Nur 22,9 % aller Fälle waren ohne jeden Befund.

In Anbetracht des großen Varianzbereiches der Normwerte, auf die Bezug genommen wurde, kann jedoch nur ein geringer Teil der auffälligen Fälle als pathologisch bzw. retardiert betrachtet werden. Lediglich in 4 Fällen (5,7 %) ist eine motorische Retardierung gesichert.

6.5 Ein Zusammenhang zwischen Gesamtdosis an Fenoterol bzw. Zeitpunkt und Dauer der Applikation und Entwicklungsauffälligkeiten ist in dem von uns untersuchten Kollektiv nicht vorhanden.

6.6 Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen sonstigen Befunden und Fenoterolapplikation haben sich nicht ergeben.

Tabelle 1

Jahrgang 1972: Normabweichungen in Monaten in den Fragen, welche den motorischen Bereich erfassen, in Bezug zur Gesamtmenge an Fenoterol, die während der Schwangerschaft appliziert wurde und den Gestationswochen der Applikation.
Intravenös applizierter Fenoterolanteil in Klammer.

PROTO-KOLL-Nr.	FRAGENNUMMER Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Nr.6	Nr.16	Nr.17	Nr.18	Nr.19	FENOTEROL gesamt(mg)	GESTAT. WOCHEN
127	6			2	3	15	22		10	auff.	537,5	26 - 37
125			14			9	12	6	6		370	31 - 36
89	1	1					12		6		1100	23 - 34
126	1		1				6		3		442,5	25 - 32
88							19	5	6		350	25 - 30
124		3	1				12				595	12 - 26
13							12		12		415	28 - 34
1	1								6		285	31 - 37
82							7				210	32 - 37
5									6		510	23 - 35
119							6				455	27 - 34
122						3					679,5(37)	25 - 36

Tabelle 2

Jahrgang 1973: Normabweichungen in Monaten in den Fragen, welche den motorischen Bereich erfassen, in Bezug zur Gesamtmenge an Fenoterol, die während der Schwangerschaft appliziert wurde und den Gestationswochen der Applikation. Intravenös applizierter Fenoterolanteil in Klammer.

PROTO-	FRAGENNUMMER										FENOTEROL	GESTAT.
KOLL-Nr.	Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Nr.6	Nr.16	Nr.17	Nr.18	Nr.19	gesamt(mg)	WOCHEN
137	16	1	1	1	1	3					315	30 - 35
21	1	1	1	1		3					555	25 - 36
96	1	1				3					410	31 - 38
95		1				3	6				455	23 - 29
22				1			12				550(5)	29 - 36
27			1			3					152,5	33 - 36
100		2	2								630	26 - 32
139							6				435	29 - 34
33							5				741(1)	30 - 42
23		2									1598,5(11)	22 - 35
132		1									620	30 - 36

Tabelle 3

Jahrgang 1974: Normabweichungen in Monaten in den Fragen, welche den motorischen Bereich erfassen, in Bezug zur Gesamtmenge an Fenoterol, die während der Schwangerschaft appliziert wurde und den Gestationswochen der Applikation. Intravenös applizierter Fenoterolanteil in Klammer. Die Fragen 16.-19. entfallen für Jahrgang 1974.

PROTO-KOLL-Nr.	FRAGENNUMMER Nr.1	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Nr.6	FENOTEROL gesamt (mg)	GESTAT. WOCHEN
146	7	1		6	8	3	1271(21)	23 - 37
106	1	1	1				715	12 - 37
172	1	1			1		810	15 - 33
142	2			3			1263(3)	31 - 39
117	3			1			300	34 - 38
103	2			1			2410	11 - 39
72	1			1			632(42)	31 - 39
102	2						510	32 - 37
144	2						330	30 - 34
168	1						1277,5(15)	18 - 38
41	1						1109,5(2)	26 - 29
40	1						500	32 - 37
42	1						375	27 - 34

Tabelle 4

Normabweichungen in Monaten bei den Fragen nach der sprachlichen Entwicklung

	PROTO-KOLL-Nr	FRAGENNUMMER Nr.8	Nr.9	Nr.10	PENOTEROL gesamt(mg)	GESTAT. WOCHEN
1974	116	9	7		281 (1)	30 - 34
	150	5	8		575 (5)	33 - 37
	117	7	5		300	33 - 37
	42	6	5		375	27 - 34
	146	6	1		1271 (21)	23 - 37
	114	3	2		1722,5	16 - 33
	60	4	1		551 (16)	34 - 37
	107	3	2		1450 (5)	22 - 38
	103	3	1		2410	11 - 38
	172	2	1		810	15 - 33
	106	8			715	12 - 37
	145	6			1089 (4)	28 - 37
	72	2			632 (42)	31 - 39
	46	2			663 (18)	29 - 32
	66	2			970	21 - 35
1973	91	8	12	6	350	28 - 33
	139	3	2	6	435	29 - 34
	100	12	5		630	25 - 31
	94	6	2		830	22 - 36
	137	12			315	29 - 35
	27			6	152,5	33 - 35
	33	5			741 (1)	30 - 42
	132		3		620	30 - 35
	22		1		550 (5)	29 - 35
1972	125	12	7	6	370	31 - 36
	122	6	9	6	679,5 (37)	25 - 36
	82		6	7	210	32 - 37
	88	6	5		350	25 - 30
	5	1	9		510	23 - 35
	126	3	3		442,5	25 - 31
	13	4	1		415	28 - 34
	1	4			285	31 - 37
	9	2			455	27 - 34

Tabelle 5

Jahrgang 1972-1974: Auffällige Befunde im Verhalten

PROTO-KOLL-Nr.	FRAGENNUMMER Nr.12	Nr.13	Nr.14	Nr.15	FENOTEROL gesamt(mg)	GESTAT. WOCHEN
27/73	zap-pelig			Zerstör wut	152,5	33 - 36
1/72				Zerstör wut	285	31 -37
117/74	zap-pelig				300	34 - 38
125/72			Kontakt arm		370	31 - 36
42/74				Zerstör wut	375	27 - 34
81/72	zap-pelig				385	31 - 35
13/72			Kontakt arm		415	28 - 32
102/74				Zerstör wut	510	32 - 37
127/72		Lau-nen			537,5	26 - 37
22/73				Zerstör wut	550(5)	29 - 36
21/73	zap-pelig			Zerstör wut	555	25 - 36
150/74				Zerstör wut	575(5)	33 - 37
6/72	zap-pelig				575(15)	23 - 36
39/74				Zerstör wut	576(1)	31 - 36
134/73	zap-pelig				605	31 - 37
94/73				Zerstör wut	830	22 - 36
89/72	zap-pelig				1100	23 - 34
147/74	zap-pelig				1263(3)	31 - 39
23/73	zap-pelig				1598,5(11)	22 - 35

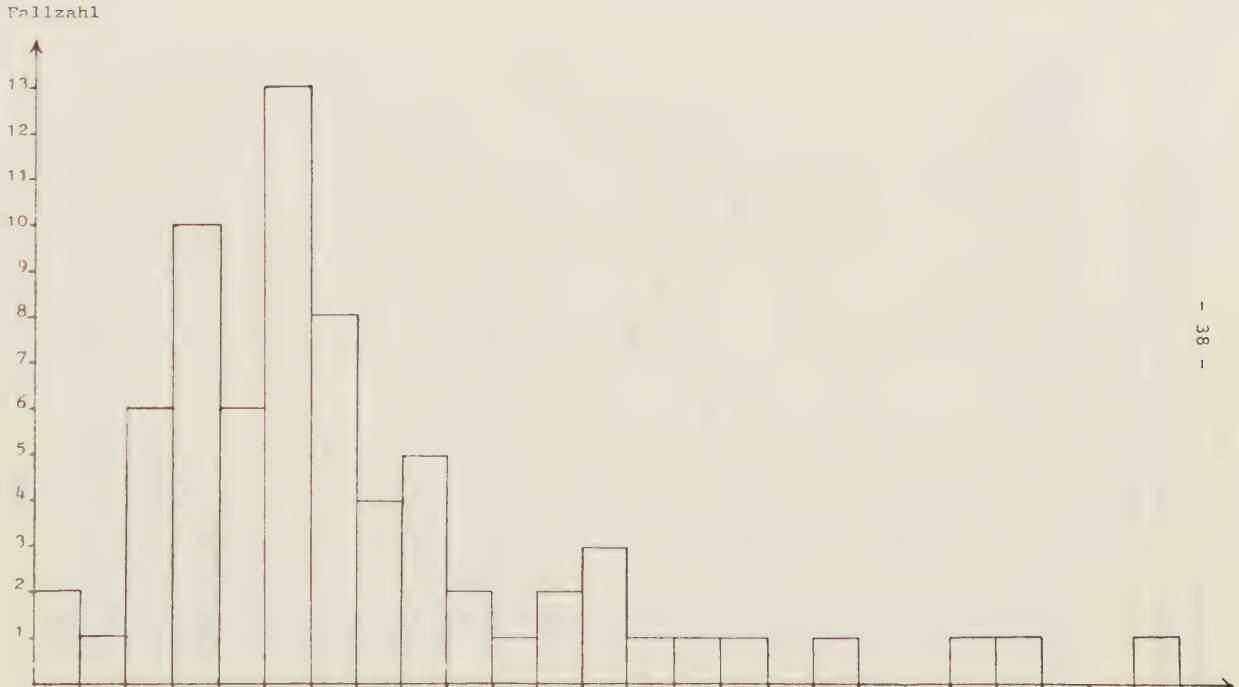


Abb.1 Streuung der Einzelfalldosis von weniger als 100mg bis über 2000mg

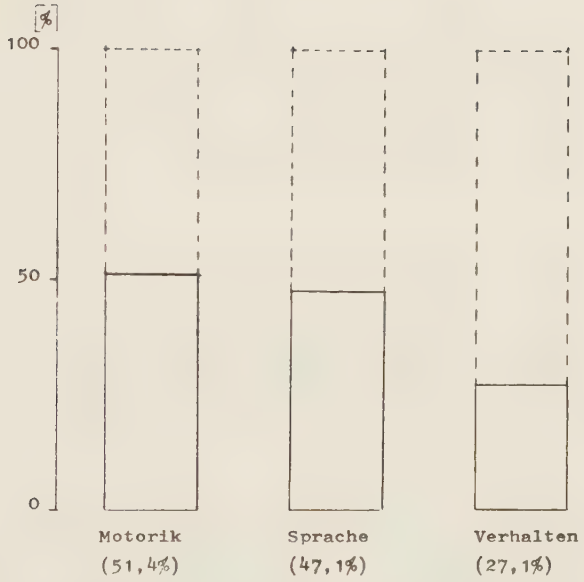


Abb.2 Prozentualer Anteil der motorisch, sprachlich und verhaltensmäßig auffälligen Fälle am gesamten untersuchten Kollektiv

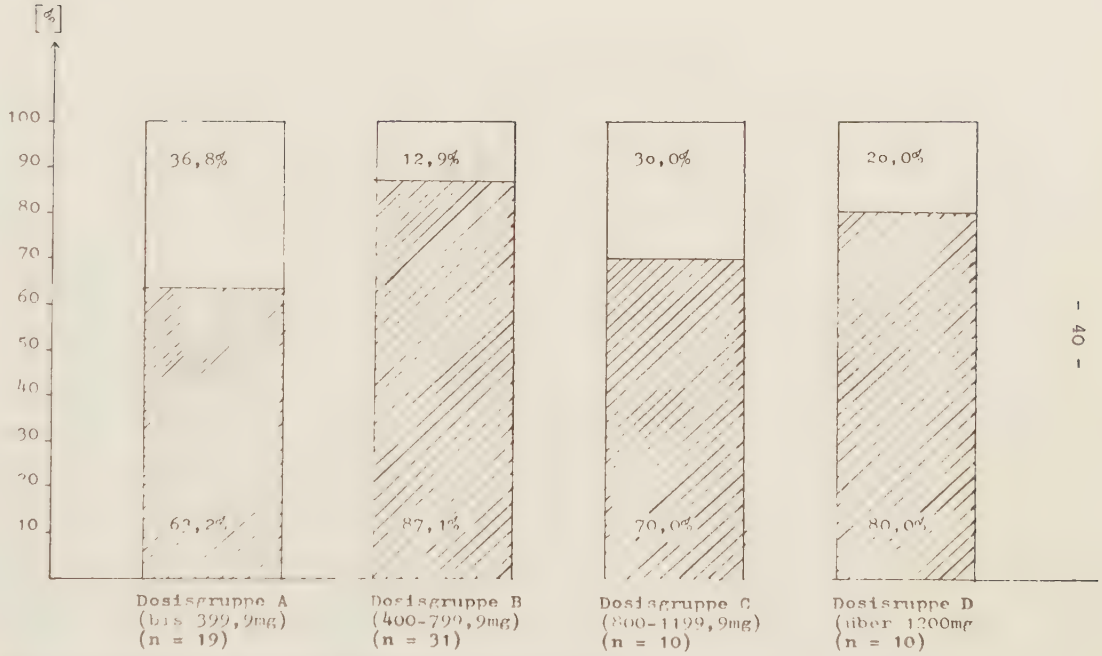


Abb.: Prozentuales Verhältnis der Fälle mit Auffälligkeiten zu den Fällen ohne Auffälligkeiten in den Dosisgruppen

= Fälle ohne Auffälligkeiten

= Fälle mit Auffälligkeiten

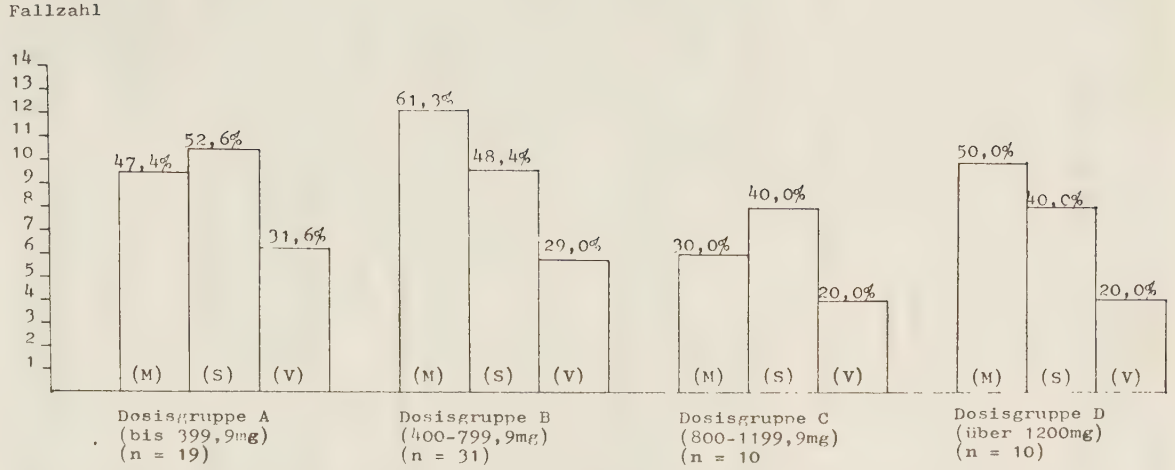


Abb.4 Anzahl der Fälle mit Normabweichungen bzw. Auffälligkeiten und deren prozentualer Anteil innerhalb der einzelnen Dosisgruppen aufgegliedert nach Motorik (M), Sprache (S), und Verhalten (V).

KrankenblattNr. ProtokollNr.
Vorsorgeblatt Jahrgang
PDP-Liste
Sonstiges

Mutter _____ Name _____ Vat.
_____ Vorname _____
_____ Geb.Dat. _____
_____ Beruf _____
_____ Adresse _____
_____ Telefon _____

Bisherige Schwangerschaften: Aborte: Frühgeburten: Sonstiges:

Jetzige Schwangerschaft L.R. E.T. Geb.Dat. d. Kindes:

Komplikationen (Datum/1.2.oder3.Drittel der Schwangerschaft)

① vorzeitige Wehen
② Blutungen
③ Gestose
④ Verdacht auf intrauterine Mangelentwicklung
⑤ latenter Diabetes
⑥ Anämie
⑦ Harnwegserkrankung
⑧ Infektionskrankheit

Sonstige: _____ _____ _____

Partusistentherapie

	stationär von...bis	ambulant von...bis	Dosis	Gesamtmenge
i.v.				
oral				

Andere Medikamente (siehe Schlüssel)

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧

Sonstige:

Besonderheiten während d. medikament. Behandl:

Daten zum Kind

Gewicht: Länge: Gestationsalter: Reifeschema:

Entbindungsart: Gestillt:

Komplikationen s.p.

Zustand d. Kindes	sof. p.p.	5 min p.
Gesamtpunkte		
Zeit e. part K		
pH akt	NA	
pH qu 40	NA	
A		

Komplikationen in d. Perinatalperiode

Arbeitsgruppe Perinatale Medizin der Freien Universität Berlin

an der Städt. Frauenklinik Berlin-Neukölln

1 Berlin 44 · Mariendorfer Weg 28–38 · Telefon 62 50 21 App. 184

Sehr geehrte Frau

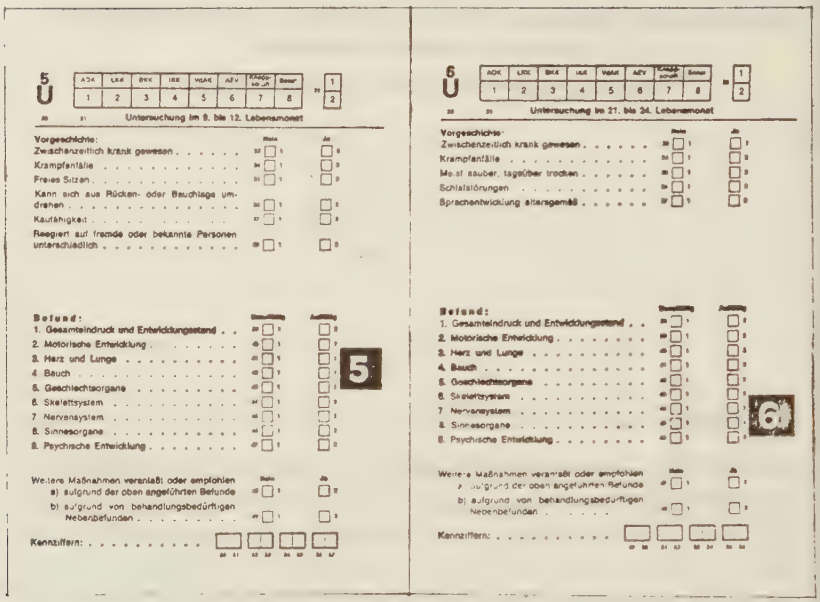
Während Ihrer Schwangerschaft im Jahre 19 wurde Ihnen in der Städtischen Frauenklinik am Mariendorfer Weg, Berlin-Neukölln, im Rahmen der Schwangerenberatung oder stationär u.a. ein wehenhemmendes Medikament verordnet. Dadurch wurde eine vorzeitige Geburt verhindert und eine wesentliche Voraussetzung für eine gesunde Entwicklung Ihres Kindes geschaffen.

Die Arbeitsgruppe Perinatale Medizin unter der Leitung von Herrn Prof. Saling beschäftigt sich schon seit Jahren mit den Umständen, die einen Schwangerschaftsverlauf komplizieren können (z.B. vorzeitiger Wehenbeginn wie in Ihrem Fall). Um eine endgültige Aussage über den Behandlungserfolg treffen zu können, möchten wir auch über die Entwicklung Ihres Kindes nach der Geburt noch etwas erfahren. Dafür benötigen wir Ihre Mithilfe :

wir bitten Sie, die beigefügten Fragebögen möglichst genau auszufüllen und in dem beigelegten Umschlag sobald wie möglich an uns zurückzusenden.
Falls Sie unsere Fragen nicht verstehen oder sie nicht so eindeutig beantworten können, schreiben Sie bitte mit Ihren Worten, was Ihnen sonst an Ihrem Kind auffällt.

Wir möchten Sie darauf aufmerksam machen, daß alle Ihre Angaben der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und daher streng vertraulich behandelt werden.

Wir danken für Ihre Mithilfe und verbleiben mit freundlichem Gruß



Sie finden diese Bögen in dem blauen Untersuchungsheft für Ihr Kind. Übertragen Sie bitte die Kreuze oder Anmerkungen Ihres Haus- oder Kinderarztes auf unseren Vordruck.

Falls Sie diese Untersuchungen bei Ihrem Kind aus irgendeinem Grund nicht haben durchführen lassen, kreuzen Sie bitte selbst Nein oder Ja in diesem Vordruck an.

Obwohl sich einige Fragen wiederholen, bitten wir Sie, auch folgende Fragen zu beantworten :

1. Ihr Kind krabbelt - seit wann (7., 8., 9., 10. Monat) ?
2. Ihr Kind sitzt ohne Hilfe und greift nach Gegenständen, seit wann ?
3. Ihr Kind kann sich selbst hinsetzen - seit wann ?
4. Ihr Kind geht an der Hand - seit wann ?
5. Ihr Kind geht frei - seit wann (10., 12., 14. Monat) ?
6. Ihr Kind kann klettern und springen - seit wann ?
7. Macht Ihr Kind alle diese Bewegungen genau so wie die Kinder gleichen Alters in Ihrer Umgebung ? Oder kann es etwas besser oder schlechter als Gleichaltrige ?

8. Ihr Kind spricht Worte nach, es versteht ja und nein in seiner Bedeutung - seit wann ?
9. Ihr Kind kennt Namen von Gegenständen und Personen - seit wann ?
10. Ihr Kind spricht einfache Sätze - seit wann ?
11. Fällt Ihnen am Verhalten Ihres Kindes etwas besonderes auf ?

12. Ist das Kind besonders zappelig, ja oder nein ?
13. Hat Ihr Kind Launen, deren Ursache Sie sich nicht erklären können, welche ?

14. Bekommt Ihr Kind leicht Kontakt mit anderen Kindern ? ja nein
15. Hat Ihr Kind manchmal Anfälle von Zerstörungswut gegen alles und jeden ? ja nein

Zusatzfragen für Kinder des Geburtsjahrganges 1973 und 1972 :

16. Ihr Kind kann wie ein Erwachsener die Treppe hinauf- und hinuntergehen (Wechselschritt) - seit wann ?
17. Ihr Kind kann rückwärts gehen - seit wann ?
18. Ihr Kind kann Knöpfe oder andere Verschlüsse auf und zu machen - seit wann ?
19. Sehen die Bewegungen Ihres Kindes harmonisch aus (nicht wie die eines Spielzeughampelmannes) ? ja nein
20. Ihr Kind erkennt Gegenstände und Personen auf Bildern und weiß deren Namen ? ja nein
21. Ihr Kind kann bereits bis zählen.
22. Ihr Kind kann sich ausdauernd mit einer Sache beschäftigen ja nein

23. Bitte tragen Sie auf diesem noch freien Platz eigene Beobachtungen und Erfahrungen ein, z.B. besondere Fähigkeiten und Geschicklichkeiten Ihres Kindes oder auch Schwächen welcher Art auch immer.

Protokollnummer :

Name : Vorname der Mutter :

Vorname des Kindes : Geburtsdatum des Kindes :

Anschrift :

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. AIKEN, J.W.: Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats: Evidence that prostaglandins contribute to expulsion of fetus.
Nature (London) 240 1972

2. BAUERMEISTER, B.: Klinische Erfahrungen in der Wehenhemmung mit Partusisten.
7. Dtsch. Kongreß f. Perinatale Medizin, Berlin 1974

3. BUCHELT, L., ROMINGER, K.L.: Pharmakokinetik und Metabolismus von Th 1165a beim Menschen.
Berotec - Symposium 1971, Int. J. clin. Pharmacol., Suppl. 4 (1972)

4. CRABBEN, VAN DER, H.: Auswirkungen der Behandlung mit Partusisten auf den Zustand des Neugeborenen und seine postpartale Entwicklung.
Symposium über Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, Schloß Reisenburg, Oktober 1973.
Herausgegeben von H. Jung und F.K. Klöck
Thieme Verlag Stuttgart 1975

5. FANCONI, G., WALLGREN, A: Lehrbuch der Pädiatrie, 9. Aufl.
Schwabe u. Co. Verlag Basel/Stuttgart (1972)

6. FRANKENBURG, W.K., DODDS, J.B.: Denver Development Screening Test.
J. Pediatr. 71 (1967) 181

7. GOECKE, C., SCHWABE, G.: Vorschlag einer Stadieneinteilung der Gestose.
Zbl. Gynäk. (1965) 1439

8. GESELL, A.: The first five years.
London, Methuen 1941

9. GESELL, A.: Studies in Child Development.
New York, Harper 1948

10. GESELL, A.: The Embryology of Behaviour.
2nd ed. New York, Harper 1945

11. GESELL, A., AMATRUDA, C.S.: Developmental Diagnosis.
New York, Harper 1947

12. HARBAUER, H.: Diagnose und Behandlung der leichten frühkindlichen Hirnschädigung.
Deutsches Ärzteblatt, Heft 3, 1974

13. HELLBRÜGGE, TH., PECHSTEIN, J.: Entwicklungsphysiologische Tabellen für das Säuglingsalter: Diagnostik der statisch-motorischen Entwicklung.
Fortschritte der Medizin, Nr. 11 und 14 (1968)

14. ILLINGWORTH, R.S.: The Development of the Infant and young Child.
Fifth Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh and London (1974)

15. JUNG, H., ABRAMOWSKI, P., KLÖCK, F.K., SCHWENZEL, W.: Zur Wirkung alpha- und beta-adrenergischer Substanzen am menschlichen Uterus und Nebenwirkungen auf Mutter und Kind.
In: JUNG, H. (Ed.): Methoden der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterus-Relaxation.
G. Thieme, Stuttgart (1972)

16. JUNG, H.: Diagnostik und Therapie bei der drohenden Frühgeburt.
Vortrag auf der 39. Tagung der Dtsch. Ges. f. Gynäkologie, Wiesbaden, 19. - 23. 9. 1973

17. KLINGMÜLLER-AHTING, U., SALING, E., GIFFEI, J.: Frühgeburt und intrauterine Mangelentwicklung.
Gynäkologe 8, (1975), Springer-Verlag

18. KLÖCK, F.K., JUNG, H. und CHANTRAINE, H.: Behandlung der drohenden Frühgeburt mit Partusisten.
Symposium über Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie,
Schloß Reisenburg, Oktober 1973.
Herausgegeben von H. JUNG und F.K. KLÖCK
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975

19. KOEPCKE, E., SEIDENSCHNUR, G.: Die Beeinflussung der Frühgeborenenrate durch Wehenhemmer.
Geburtsh. und Frauenheilk. 34, 257 (1974)

20. KOEPCKE, E., SEIDENSCHNUR, G.: Indikationen und Ergebnisse der Uterustokolyse.
Zbl. Gynäk. 96 (1974)

21. KÜNZEL, W., REINECKE, J.: Der Einfluß von Th 1165a auf die Gaspartialdrucke und auf kardiovaskuläre Parameter von Mutter und Fetus, zugleich ein e quantitative Analyse der Wehentätigkeit.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 177 (1973)

22. LENNEBERG, E.H.: Biologische Grundlagen der Sprache.
Suhrkamp Verlag, Frankfurt 1972

23. LANG, N., BELLMANN, O., HINCKERS, H., HANSMANN, M., SCHLEBUSCH, H.: Einfluß der Tokolytika auf den Kohlenhydratstoffwechsel.
In: J.W. Dudenhausen, E. Saling (Ed.): Perinatale Medizin, Bd. IV, G. Thieme, Stuttgart (1973)

24. LUBCHENCO, L.O., HANSMANN, C., DRESSLER, M., BOYD, E.:
Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation.
Pediatrics 32, 793 (1963)

25. MATTHES, A., KRUSE, R.: Neuropädiatrie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1973)

26. MOSLER, K.H.: Potenzierung der Uterushemmung ß-adrenerger Sympathikomimetika durch neue kardioprotektive Substanzen.
In: Jung, H. (Ed.): Methoden der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterus-Relaxation.
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

27. MOSLER, K.H., ROSENBOOM, H.G.: Neuere Möglichkeiten einer tokolytischen Behandlung in der Geburtshilfe.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 176 (1972)

28. MÜLLER-KÜPPERS, M.: Das leicht hirngeschädigte Kind.
Hippokrates Verlag, Stuttgart (1969)

29. NEUHÄUSER, G.: Störungen der motorischen Entwicklung bei frühkindlichen Hirnschädigungen und ihre Behandlung.
Med. Welt 25 (N.F.): 1870 - 1877 (1974)

30. NICKEL, H.: Entwicklungspsychologie des Kindes- und Jugendalters, Band I. 2. Auflage.
Verlag Hans Huber, Bern/Stuttgart/Wien (1974)

31. OPITZ, H., SCHMID, F. (Ed.): Handbuch der Kinderheilkunde, Band VIII/1

32. PALITZSCH, D.: Systematik der praktischen Pädiatrie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage (1976)

33. PSCHYREMBEL, W.: Praktische Geburtshilfe und geburtshilfliche Operationen.
Walter de Gruyter, Berlin/New York, 1973

34. PSCHYREMBEL, W., DUDENHAUSEN, J.W.: Grundriß der Perinatalmedizin.
Walter de Gruyter, Berlin/New York (1972)

35. ROMINGER, K.L., POLLMANN, W.: Vergleichende Pharmakokinetik von Fenoterol-Hydrobromid bei Ratte, Hund und Mensch.
Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 22 (1972)

36. RUTTER, M., BAX, M.: The normal development of speech and language.
In: M.Rutter and J.A. Martin, The child with delayed speech.
Clin. Dev. Med. No. 43, Heinemann - Lipincott, London/Philadelphia 1972

37. SCHMIDT, J., HIRDES, G.: Klinische Untersuchungen mit einem neuen Tokolytikum (Th 1165a). Ein Beitrag zur Behandlung der drohenden Frühgeburt.
Zbl. Gynäk. 95 (1973)

38. SEGER, I.E.: Anamnesefragebogen über Entwicklungsfunktionen für das Säuglingsalter.
Fortschr. Med. 94, 1976

39. STEINIGER, U., THEILE, H.: Funktionsdiagnostik im Kindesalter.
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

40. STOCKHAUSEN, H., SCHNELL, J., RÜTHER, K.: Die Tokolyse unter der Geburt - eine tokographische Vergleichsuntersuchung bei Anwendung verschiedener tokolytischer Substanzen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972)

41. TURNER, G., COLLINS, E.: Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy.
The Lancet, August 23, 1975

42. UNBEHAUN, V., CONRADT, A., MEISWINKEL, E.: Aspekte der Therapie drohender Frühgeburten.
Med. Welt 23 (1972)

43. UNBEHAUN, V., CONRADT, A., SCHLOTTER, C.M., SCHNEIDER, V.: Stoffwechseländerungen während Infusion von Th 1165a.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 178 (1974)

44. USCHAKOW, GÖLLNITZ, EGGERS: Beiträge zur somatopsychologischen Entwicklung.
Gustav Fischer Verlag, Jena (1973)

45. WEIDINGER, H., WIEST, W., ZSOLNAI, B., SOMOGI, J.: Diaplazentare Passage von Partusisten.
7. Dtsch. Kongreß f. Perinatale Medizin, Berlin 1974

46. WEIDINGER, H., MOHR, D.: Blutglukose und immunoreaktives Insulin unter dem Einfluß von Th 1165a und Isoptin bei Schwangeren mit und ohne tokolytische Therapie.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 177 (1973)

47. WEIDINGER, H., WIEST, W.: Die Behandlung des Spätaborts und der drohenden Frühgeburt mit Th 1165a in Kombination mit Isoptin.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 177 (1973)

48. WILLIAMS, ST.: Aetiology and diagnosis of bronchial asthma, bronchitis and emphysema in children.
Med. J. Aust. 1957 I, 782

49. ZIMMERMANN, E., ROTTENHÖFER, Z., SPINDLER, I., WEIDINGER, H.: Verlaufsbeobachtungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Partusisten und Isoptin behandelt wurden.
7. Dtsch. Kongreß f. Perinatale Medizin, Berlin 1974

Herrn Professor Dr. Saling danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau Dr. Klingmüller-Ahting danke ich für die jederzeit bereitwillig gewährte Unterstützung und Beratung.

Lebenslauf

28. 9. 1948	Geboren
Geburtsort:	Offenburg
Eltern:	Auguste Bauer, geb. Heinemann, Hausfrau, Josef Bauer, Beamter
1959 - 1968	Besuch des Gymnasiums Ettenheim/Baden
28. 6. 1968	Abitur am Gymnasium Ettenheim
1968 - 1969	Grundwehrdienst
6. 11. 1969	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Erlangen-Nürnberg
20. 3. 1972	Physikum an der Universität Erlangen-Nürnberg, danach Wechsel an die FU Berlin
19. 8. 1975	Staatsexamen an der FU Berlin
1. 12. 1975 - 31. 3. 1976	Medizinalassistent auf der I. Inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses